

ISSN 0341-5929

PUBLIKATIONEN ZU WISSENSCHAFTLICHEN FILMEN

SEKTION

MEDIZIN

SERIE 4 · NUMMER 23 · 1978

FILM D 1281

Dynamics of Leukemia Cells



INSTITUT FÜR DEN WISSENSCHAFTLICHEN FILM · GÖTTINGEN

Angaben zum Film:

Tonfilm (Komm., deutsch od. engl.), 16 mm, farbig, 75 m, 7 min (24 B/s). Hergestellt 1976/77, veröffentlicht 1978.

Der Film wurde aus vorhandenem Material zusammengestellt und ist für die Verwendung im Hochschulunterricht bestimmt.

Die Aufnahmen entstanden durch Dr. G. HAEMMERLI, Zürich (mikrokinematographische Aufnahmen), und Dr. H. FELIX, Zürich (elektronenmikroskopische Aufnahmen) in der Abteilung für Krebsforschung am Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich. Bearbeitet und veröffentlicht durch das Institut für den Wissenschaftlichen Film, Göttingen, Dr. R. KLOSE; Trickherstellung: R. LEHMANN, Geyer-Werke, Hamburg, Dokumentar Film AG, Zürich.

Zitierform:

HAEMMERLI, G., und H. FELIX: Dynamics of Leukemia Cells. Bearb.: Inst. Wiss. Film. Film D 1281 des IWF, Göttingen 1978. Publikation von G. HAEMMERLI, Publ. Wiss. Film., Sekt. Med., Ser. 4, Nr. 23/D 1281 (1978), 8 S.

Anschrift des Verfassers der Publikation:

Dr. med. G. HAEMMERLI, Institut für Pathologische Anatomie, Abt. für Krebsforschung der Universität Zürich, Birchstr. 95, CH-8050 Zürich.

PUBLIKATIONEN ZU WISSENSCHAFTLICHEN FILMEN

Sektion BIOLOGIE

Sektion TECHNISCHE WISSENSCHAFTEN

Sektion MEDIZIN

NATURWISSENSCHAFTEN

Sektion ETHNOLOGIE

Sektion GESCHICHTE · PUBLIZISTIK

Herausgeber: H.-K. GALLE · Schriftleitung: G. BEKOW, E. BETZ, I. SIMON

PUBLIKATIONEN ZU WISSENSCHAFTLICHEN FILMEN sind die schriftlichen Ergänzungen zu den Filmen des Instituts für den Wissenschaftlichen Film und der Encyclopaedia Cinematographica. Sie enthalten jeweils eine Einführung in das im Film behandelte Thema und die Begleitumstände des Films sowie eine genaue Beschreibung des Filminhalts. Film und Publikation zusammen stellen die wissenschaftliche Veröffentlichung dar.

PUBLIKATIONEN ZU WISSENSCHAFTLICHEN FILMEN werden in deutscher, englischer oder französischer Sprache herausgegeben. Sie erscheinen als Einzelhefte, die in den fachlichen Sektionen zu Serien von etwa 500 Seiten zusammengefaßt und im Abonnement bezogen werden können. Jede Serie besteht aus 4 Lieferungen mit einer entsprechenden Zahl von Einzelheften; jährlich erscheinen 1-4 Lieferungen in jeder Sektion.

Bestellungen und Anfragen an: Institut für den Wissenschaftlichen Film
Nonnenstieg 72 · D-3400 Göttingen
Tel. (05 51) 2 10 34

FILME FÜR FORSCHUNG UND HOCHSCHULUNTERRICHT

GISELA HAEMMERLI und HEIDY FELIX, Zürich:

Film D 1281

Dynamics of Leukemia Cells

Bearbeitung: INSTITUT FÜR DEN WISSENSCHAFTLICHEN FILM, Göttingen

Verfasser der Publikation: GISELA HAEMMERLI

Inhalt des Films:

Bewegungsverhalten von Leukämiezellen. Mit Hilfe von Zeitrafferkinematographie kann das Bewegungsverhalten von tierischen und menschlichen Leukämiezellen sichtbar gemacht werden. Die zusätzliche Verwendung von Rasterelektronenmikroskopie läßt erkennen, daß Form und Oberflächenmorphologie der Zellen von ihrer Bewegungsart abhängen. Transmissionsmikroskopie erlaubt den Nachweis der für die Bewegung notwendigen zytoplasmatischen Strukturen. Zusätzlich wird die aktive Formveränderung der Leukämiezellen in Anpassung an ihre Umgebung in Zeitrafferaufnahmen dargestellt.

Summary of the Film:

Dynamics of Leukemia Cells. By means of time lapse cinematography the stationary or locomotive motility of rat and human leukemia cells can be determined. Microcinematography, concurrently used with scanning electron microscopy, can reveal the dependance of configuration and surface morphology on the motile state of the cells. Transmission electronmicroscopy shows the presence of those cytoplasmic organelles necessary for motility. In addition, locomotive leukemia cells can actively change this shape, a prerequisite for infiltrative growth.

Résumé du Film:

Motilité des cellules leucémiques. La microcinématographie permet d'étudier l'activité statique et locomotrice des cellules leucémiques animales et humaines. Cette étude est complétée d'une part par la microscopie électronique à balayage qui donne la forme des cellules en mouvement et la fine morphologie de leur surface, et d'autre part par la microscopie électronique à transmission qui présente toutes les ultrastructures cytoplasmiques liées à la locomotion. Enfin la cinématographie permet de saisir les changements actifs des cellules leucémiques, de leur formes en fonction de leur environnement, un facteur important pour l'invasion.

Allgemeine Vorbemerkungen

Bewegungsfähigkeit ist eine universelle Zelleigenschaft. Ihre auffälligste Ausdrucksform ist die mit Ortsveränderung der ganzen Zelle verbundene Lokomotion. Während der Embryonalzeit spielt die Lokomotion eine wichtige Rolle. Nach Abschluß der Organentwicklung beschränkt sie sich auf die nicht fest in Gewebe integrierten Zellen, vor allem auf die weißen Blutzellen (STRÄULI [4]).

Bei den fixen Gewebezellen bleibt, mit Ausnahme einiger durch extreme Differenzierung bedingten Fälle, die Fähigkeit zur Lokomotion grundsätzlich erhalten. Sie kann aktiviert werden bei der Gewebsorganisation, die mit der neoplastischen Transformation verbunden ist.

Manches spricht dafür, daß Lokomotion zu den Faktoren gehört, die für die Ausbreitung bösartiger Tumoren im Körper verantwortlich sind (STRÄULI u. WEISS [5]). Erwartungsgemäß müßte dies in besonderem Maße für Leukämien zutreffen, da Leukämiezellen von Elementen bzw. deren Vorstufen abstammen, die schon normalerweise lokomotionsfähig sind. Tatsächlich tritt bei der Leukämie anstelle der geordneten Wanderung von Leukozyten in zunehmendem Maße eine ungeordnete Durchsetzung der Gewebe mit abnormen Zellen in Erscheinung. Es ist jedoch außerordentlich schwierig und beim Menschen nahezu unmöglich, die Rolle der Lokomotion bei der leukämischen Infiltration direkt, d.h. durch mikrokinematographische Registrierung der Vorgänge im Organismus, zu beweisen. Eine Annäherung liegt darin, das Bewegungsverhalten von Leukämiezellen außerhalb des Körpers, unter den Bedingungen der Zellkultur, zu studieren. Wir verwenden für diesen Zweck die Mikrokinematographie ergänzt durch Elektronenmikroskopie. Die Kombination der Mikrokinematographie mit Rasterelektronenmikroskopie erlaubt eine Beurteilung des Zusammenhangs von Bewegungsverhalten und Oberflächenstruktur der Zelle (FELIX et al. [1]), diejenige mit Transmissionselektronenmikroskopie ergibt Hinweise auf die Bedeutung der fibrillären Organellen des Zytoplasmas für die Bewegungsaktivität der Zelle (POLLARD [3], HOLTZER et al. [2]). Bis zu einem gewissen Grade können somit Gestalt und Feinbau der fixierten Zelle Auskunft geben über ihr der Fixation unmittelbar vorangegangenes Bewegungsverhalten. Damit zeichnet sich eine indirekte Möglichkeit ab, die Rolle der Lokomotion bei der leukämischen Infiltration zu beurteilen.

Erläuterungen zum Film

Wortlaut des gesprochenen Kommentars¹

Leukämiezellen besitzen zwei wesentliche Eigenschaften: sie können sich bewegen und sie können ihre Form verändern.

Das soll mit Zeitrafferaufnahmen sowie raster- und transmissionselektronenmikroskopischen Bildern gezeigt werden. Und zwar zunächst an Zellen von zwei transplantablen Rattenleukämien: einer myeloischen und einer undifferenzierten.

¹ Die *Kursiv*-Überschriften entsprechen den Zwischentiteln im Film.

Animal Leukemias

BN-M-L: Myeloid Leukemia

L 5222 : Undifferentiated Leukemia

(Tierische Leukämien; BN-M-L: myeloische Leukämie; L 5222: undifferenzierte Leukämie.)

Typisch für die myeloische BN-M-L sind Mikrovilli und blasenähnliche Fortsätze an der Zelloberfläche. Vermutlich ist diese Oberflächenstruktur Ausdruck einer intensiven stationären Bewegung.

Zu einer Fortbewegung, d. h. zur Lokomotion, kommt es jedoch nicht.

Die Zellen der zweiten Rattenleukämie, der undifferenzierten L 5222, zeigen dagegen eine eindruckliche lokomotorische Aktivität.

Auffallend ist ein deutlicher Fortsatz, der allerdings nicht nur während der Fortbewegung vorhanden ist, sondern auch als Haftorgan dienen kann, und zwar zur Befestigung an anderen Zellen oder an der Unterlage.

In dieser Situation wird der Fortsatz zu einer Art Fuß oder Stiel, um den die Zelle sich nach allen Seiten bewegen kann.

Aus der stationären Bewegungsform kann die Zelle in die eigentliche Fortbewegung, in die Lokomotion, übergehen. Dabei wird der Fuß zum Schwanz. Er verleiht der Zelle die polarisierte Form, hat aber keine antreibende Funktion.

Die Strecke, die diese Zelle in neun Minuten zurücklegt, weist nur geringfügige Kursveränderungen auf.

Hier die graphische Darstellung dieses Weges.

Human Acute Leukemias

(Akute menschliche Leukämien.)

Auch bei menschlichen Leukämien findet man lokomotorisches und stationäres Bewegungsverhalten.

Zum Beispiel sind Zellen dieser akuten myeloischen Leukämie vorwiegend in Fortbewegung begriffen.

Bei einem anderen Patienten mit der gleichen Erkrankung bewegen sich die Zellen dagegen hauptsächlich stationär.

Ähnliche Unterschiede finden sich auch bei akuten lymphatischen Leukämien.

Diese kugeligen leukämischen Lymphoblasten bewegen sich im Zeitrafferfilm lediglich auf der Stelle, während sie hier lokomotorisch aktiv sind.

Contractile Proteins

(Kontraktile Proteine.)

Der Mechanismus der Fortbewegung ist noch nicht bekannt, man weiß aber, daß Blutzellen, ebenso wie andere Nicht-Muskelzellen, kontraktile Proteine enthalten, und zwar Aktin und Myosin.

Aktin kommt nicht nur in globulärer, sondern auch in filamentöser Form vor. Es bildet die Mikrofilamente, die häufig unmittelbar unter der Zellmembran liegen und einen Durchmesser von 4–6 nm haben.

Außer ihnen finden sich in Nichtmuskelzellen Mikrotubuli mit einem Durchmesser von ungefähr 25 nm.

Von besonderem Interesse sind die 100-Å-Filamente.

Sie können in runden und polarisierten Zellen unterschiedlich angeordnet sein.

In runden Zellen liegen sie häufig als dicke Bündel vor. Dagegen sind sie in polarisierten Zellen fein verteilt, vor allem im hinteren Fortsatz zu finden.

Solche unterschiedliche Anordnung der 100 Å Filamente findet sich auch bei menschlichen Leukämien.

Adaptive Changes of Shape

(Aktive Anpassung der Zellform an die Umgebung.)

Neben der Lokomotion besitzen die Leukämiezellen auch die Fähigkeit, ihre Form aktiv zu ändern.

Diese L-5222-Zellen bewegen sich zwischen einem Fibroblasten und der darunter liegenden Glasoberfläche. Dazu müssen sie sich flach ausbreiten.

Verläßt eine Zelle den engen Raum, nimmt sie sofort ihre runde Form wieder an. Hier teilt sich eine Zelle trotz ihrer flachen Ausbreitung.

Nochmals der Übergang der flachen zur kugeligen Form.

Bringt man diese L-5222-Zellen auf das Mesonephros von Hühnerembryonen, haften sie an dessen Oberfläche. Einige sind rund, andere haben ihren Fortsatz gebildet. Wahrscheinlich sind diese Zellen lokomotiv und damit bereit zur Infiltration.

Nach dem Eindringen in das Innere des Mesonephros haben die Zellen dort, wo es der Platz erlaubt, wieder ihre kugelige Gestalt angenommen: in dichtem Gewebe haben sie sich verformt und der Umgebung angepaßt.

Die Kombination der gezeigten Methoden hat sich als geeignet erwiesen, das Bewegungsverhalten von Leukämiezellen zu untersuchen: ihre Fähigkeit, sich zu bewegen und sich zu verformen.

English Version of the Spoken Commentary¹

Two interconnected features of leukemia cells are presented: the capacity to move, and the capacity to change shape.

This will be demonstrated by means of time lapse cinematography and scanning and transmission electron microscopy. First for two transplantable rat leukemias: a myeloid and an unclassifiable leukemia.

Animal Leukemias

BN-M-L: *Myeloid Leukemia*

L 5222 : *Undifferentiated Leukemia*

The surface of the myeloid leukemia, BN-M-L is covered with microvilli, and with small folds and blebs. We assume that this configuration is the expression of an intense surface motility.

However, there is no translocation of the cells – no locomotion.

In contrast, cells of the second rat leukemia, the undifferentiated L 5222, display a pronounced locomotive activity.

¹ The headlines in *italics* correspond to the subtitles in the film.

Many of the cells have a conspicuous extension not only during locomotion but also during the non-translocative on spot motility.

In this situation, the extension is used as a foot for fastening the cell on other cells or on the substrate. In addition, it allows bending movements into all directions.

From on spot motility the cell can proceed to locomotion. The foot then becomes the tail. This tail renders the cells polarized. It has no apparent propulsive function. This cell covered a distance of 61 μm in nine minutes with only minor deflections in direction.

Here, the graphic representation of this pathway.

Human Acute Leukemias

Cells from human leukemias also display the different types of motility: stationary and locomotive.

For instance these cells from a case of acute myeloid leukemia are mostly locomotive.

Cells from another patient with the same disease are stationary and display surface motility only.

Similar differences are found in acute lymphoid leukemias.

Time lapse films demonstrate that these spherical leukemic lymphoblasts show surface motility, while those from another patient are locomotive.

Contractile Proteins

The mechanism of locomotion is not yet understood. It is known, however, that blood cells, as well as other nonmuscle cells, contain contractile proteins: actin and myosin.

In non-muscle cells only actin occurs in the filamentous form: the microfilaments located in this scheme directly beneath the cell periphery. They have a diameter from 4 to 6 nm.

In addition, there are microtubules, with a diameter of about 25 nm.

Of special interest are the 100 Å filaments.

Their arrangement can be different in spherical and in polarized cells.

There are thick bundles of 100 Å filaments in L 5222 rat leukemia cells when they are spherical, and small aggregates or single filaments when they are polarized.

Such differences in the distribution of 100 Å filaments are also seen in human leukemia cells.

Adaptive Changes of Shape

The other cellular feature intimately connected with locomotion is the ability of leukemia cells to change shape.

These L 5222 cells move between a spread fibroblast and the underlying glass surface. In order to do this, the cells must flatten.

When a cell leaves the narrow space, it immediately resumes its spherical shape. Here, a cell divides despite its flat configuration.

Another cell that changes from the flattened to the spherical shape.

L 5222 cells placed on chick embryo mesonephros adhere on the surface of the explant. Some leukemia cells are round, others have produced their extension and have become polarized. It is probable that the polarized cells are locomotive ready for infiltration.

Once in the interior of the mesonephros, the leukemia cells are again spherical when they are located in wide spaces. In the more dense part of the tissue, the cells have changed their shape and have become elongated.

The combination of microcinematography and electron microscopy has proven to be an appropriate tool for the study of leukemia cells with regard to their ability to move and to change shape.

Literatur

- [1] FELIX, H., G. HAEMMERLI, and P. STRÄULI: Dynamic Morphology of Leukemia Cells. Berlin, Heidelberg, New York (in press).
- [2] HOLTZER, H., S. FELLINI, N. RUBINSTEIN, J. CHI, and K. STRAHS: Cells, myosins and 100-Å filaments. Aus: Cell Motility, Book B, Actin, Myosin and Associated Proteins, Eds. R. GOLDMAN, T. POLLARD, J. ROSENBAUM, Vol. 3, Cold Spring Harbor conferences on cell proliferation, 1976, pp. 823-839.
- [3] POLLARD, T.D.: Functional implication of the biochemical and structural properties of cytoplasmic contractile proteins. Aus: Molecules and Cell Movement, Eds. S. INOUÉ and R. E. STEPHENS, Raven Press Publishers, New York, 1975, pp. 259-287.
- [4] STRÄULI, P.: Remarks on locomotion of normal and neoplastic white blood cells in the organism. Blood Cells 2 (1976), 467-471.
- [5] STRÄULI, P., and L. WEISS: Perspectives in cancer research. Cell locomotion and tumor penetration, Europ. J. Cancer 13 (1977), 1-12.